



CF-assoziiierter Diabetes (CFRD) – ein Update

Hintergrund

Die Zystische Fibrose (CF) ist die häufigste autosomal rezessive Erkrankung bei Kaukasiern mit einer weltweiten Prävalenz von 1 zu ~2500 Lebendgeborenen [1]. In den letzten Jahrzehnten kam es durch verbesserte Therapien zu einem deutlichen Anstieg der Lebenserwartung der an CF erkrankten Personen [2].

Damit einhergehend kam es zu einem Anstieg des CF-assoziierten Diabetes (CF-related diabetes = CFRD), der aktuell somit die häufigste chronische Komplikation der Zystischen Fibrose darstellt [3].

Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter stark an [3]. Während bei österreichischen Patienten zwischen 10 und 19 Jahren bei knapp 9% ein CFRD besteht, steigt der Prozentsatz an CFRD-Erkrankten bei jungen Erwachsenen im Alter von 20–29 Jahren auf 20%, bei über 30-Jährigen auf 30% an [4].

Risikofaktoren für die Entwicklung eines CFRD sind weibliches Geschlecht, Schweregrad des *CFTR*-Genotyps, Pankreasinsuffizienz, CF-assoziierte Hepatopathie, nächtliche Sondierungen sowie Einnahme systemischer Kortikosteroide und Organtransplantation [1, 5].

Die Entstehung des CFRD ist komplex und unterscheidet sich pathogenetisch sowohl von der Entstehung des Typ-1-Diabetes (T1D) als auch des Typ-2-Diabetes (T2D) [1, 5].

Einerseits besteht durch die chronische Zerstörung des Pankreas ein partieller Verlust an Inselzellen, der mit einer ungenügenden Ausschüttung von Insulin, aber auch von Glukagon einhergeht. Als verstärkende Faktoren für die Beta-Zell-Dysfunktion kommen u. a. chro-

nische Inflammation sowie oxidativer Stress hinzu. Andererseits sind Faktoren wie akute Infektionen, Medikamente (orale Kortikosteroide, Immunsuppressiva) bzw. Mangelernährung mit der Entstehung einer Insulinresistenz vergesellschaftet [1, 5].

In der Frühphase des CFRD bestehen meist normale Blutzuckerwerte im Nüchternzustand, Blutzuckerschwankungen bzw. Blutzuckererhöhungen treten postprandial auf, da die am frühesten beobachtete Veränderung der Verlust der First-Phase-Insulinsekretion bzw. die verzögerte Insulinsekretion ist [1, 5].

Patienten mit CFRD haben in den meisten Fällen keine Beschwerden. Nur selten treten diabetesspezifische Symptome wie Polyurie und Polydipsie auf. Die Diagnosestellung bzw. Einleitung einer Therapie eines CFRD erscheint daher für manche Betroffene als nicht notwendige, zusätzliche Belastung.

Da ein unerkannter CFRD aber durch Verschlechterung der respiratorischen Situation, Reduktion des BMI bzw. Begünstigung von Bakterien- bzw. Pilzinfektionen einen negativen Einfluss auf die Grunderkrankung hat und somit mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergeht, sind eine frühzeitige Diagnosestellung sowie Therapieeinleitung und eine Betreuung durch ein multidisziplinäres Team mit vierteljährlichen Kontrollen von großer Bedeutung [1].

Diagnostik

Guidelines zur Diagnostik des CFRD wurden 2008 von der American Diabetes Association (ADA) bzw. 2018 von der International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) publi-

ziert [1, 6]. Prinzipiell sind die Kriterien zur Diagnostik des CFRD ident zu den Diagnosekriterien bei anderen Diabetesformen, wobei darauf hingewiesen werden muss, dass niedrige oder normale Hämoglobin A1c(HbA1c)-Werte einen CFRD nicht ausschließen (siehe unten).

Die Manifestation des CFRD wird als der Zeitpunkt definiert, an dem das erste Mal diagnostische Kriterien eines Diabetes erfüllt werden, auch wenn sich die Hyperglykämie im weiteren Verlauf wieder verbessern sollte [1].

Screening

Screeninguntersuchungen zur Früherkennung eines CFRD sind bei allen Patienten ab dem 10. Lebensjahr 1 × jährlich empfohlen [1].

Zusätzlich gibt es noch weitere Sondersituationen (akute pulmonale Verschlechterung mit Notwendigkeit einer i.v. antibiotischen Therapie, nächtliche Sondierung, geplante oder bereits eingetretene Schwangerschaft, geplante Transplantation etc. ...), in denen ein Screening laut den Richtlinien der American Diabetes Association empfohlen ist [6].

Oraler Glukosetoleranztest

Der orale Glukosetoleranztest (oGTT) ist der Goldstandard bei der Diagnose des CFRD.

Als erste Auffälligkeit im oGTT sieht man meist einen isoliert erhöhten 1-h-Blutzuckerwert.

Im Rahmen der North American CFRD Consensus Conference wurde die Glukosetoleranz bei Personen mit einem 1-h-Wert > 200 mg/dl als indeterminier-

Tab. 1 Glukosetoleranzkategorien bei Zystischer Fibrose. Modifiziert nach Moran et al. [3]

Kategorie	Nüchternblutzucker	2-h-Blutzucker	Anmerkung
Normale Glukosetoleranz	< 100 mg/dl	< 140 mg/dl	Alle Werte < 200 mg/dl
Indeterminiert (INDET)	< 126 mg/dl	< 140 mg/dl	1 h Wert \geq 200 mg/dl
Beeinträchtigte Nüchternglukose	110–126 mg/dl	< 140 mg/dl	–
Beeinträchtigte Glukosetoleranz	< 126 mg/dl	140–199 mg/dl	Alle Werte < 200 mg/dl
CFRD FH –	< 126 mg/dl	\geq 200 mg/dl	–
CFRD FH +	\geq 126 mg/dl	–	–

CFRD FH – CF assoziierter Diabetes ohne erhöhten Nüchternblutzucker, CFRD FH + CF assoziierter Diabetes mit erhöhtem Nüchternblutzucker

te Glykämie („indeterminate glycemia“; **Tab. 1**) definiert, da diese Patienten ein 10fach erhöhtes Risiko haben, einen CFRD zu entwickeln.

Als pathologische Nüchternglukose bzw. pathologische Glukosetoleranz bezeichnet man Vorstufen des Diabetes, bei denen die Nüchternglukose bzw. der 2-h-Blutzuckerwert leicht erhöht sind (**Tab. 1**).

Ein Diabetes liegt schließlich vor, wenn die Nüchternglukose \geq 126 mg/dl und/oder der 2-h-Glukosewert \geq 200 mg/dl ist. Schlussendlich wird der CFRD noch in eine Form mit normalen („CFRD fasting hyperglycemia“, FH–) bzw. pathologisch erhöhten Nüchternglukosewerten (CFRD FH+) eingeteilt (**Tab. 1**; [1]).

Die aktuellen ISPAD-Guidelines weisen außerdem auf den besonderen Stellenwert des 1-h-Wert des oGTT hin, weswegen halbstündliche Glukosemessungen erwogen werden sollten. Ebenso wird, aufgrund des hohen Risikos einer raschen Progression von IGT und „indeterminate glycemia“ hin zum CFRD, im frühen Adoleszentenalter von manchen Zentren bereits ab dem 6. Lebensjahr ein Screening mittels oGTT durchgeführt [1].

Als Einschränkung für den oGTT gilt vor allem die zeitaufwendige, unangenehme Durchführung des Tests, die zu einer hohen Incompliance mit den Screening-Empfehlungen führt. Laut Daten des jährlichen Reports des CF Foundation Patient Registry 2019 findet der empfohlene oGTT nur bei 52 % der Patienten statt [7].

Nüchtern- bzw. Nicht-Nüchtern- („Random-“) Blutzucker bzw. häusliche Blutzuckermessungen

Normale Nüchtern- oder „Random“-Glukosewerte schließen das Vorliegen eines CFRD nicht aus. In Risikosituationen wie bei nächtlicher Sondierung, akuter pulmonaler Verschlechterung oder bei oraler Glukokortikoidgabe kann ein Prescreening durch häusliche Blutzuckermessungen sinnvoll sein, ersetzt aber nicht die Abklärung in einem Labor [1].

Hämoglobin A1c (HbA1c)

Eine untergeordnete Rolle beim Screening nach CFRD kommt dem HbA1c zu.

Dieser gilt beim CFRD als unverlässlicher Parameter, weil der HbA1c oft niedriger ist, als es die parallel dazu gemessenen Blutzuckerwerte vermuten lassen würden. Die Ursache hierfür ist nicht eindeutig geklärt [1].

Als mögliche Ursache wird ein erhöhter Erythrozytenturnover im Rahmen der chronischen Inflammation diskutiert. Ebenso könnte die nur transiente postprandiale Hyperglykämie nicht ausreichend sein, um eine signifikante Glykosylierung der Erythrozyten zu erreichen. Schließlich werden auch CF-assoziierte Erkrankungen wie Eisenmangelanämie und chronische Hepatopathie als Einflussfaktoren diskutiert [7].

Es gilt somit, dass ein erhöhter HbA1c hinweisend für einen CFRD ist, ein normaler HbA1c einen CFRD aber nicht

ausschließen kann. Der HbA1c ist somit als Screeningtest nicht geeignet.

CGM-Systeme

In den letzten Jahren werden in der Diagnostik des CFRD auch vermehrt kontinuierliche Glukosemesssysteme („continuous glucose monitoring system“) eingesetzt [8].

Mittels kontinuierlicher Glukosemessung (CGM) lassen sich Gewebszuckerwerte den ganzen Tag konstant 1- bis 5-minütlich verfolgen. Gewebszuckerschwankungen bzw. -erhöhungen bei CFRD lassen sich schon früh nachweisen. CGM bietet somit die Möglichkeit, Real-Life-Daten mit kompletter Abbildung des Glukoseverlaufs über einen längeren Zeitraum zu erhalten [8].

CGM wird bei Patienten mit bekanntem CFRD und bereits begonnener Insulintherapie in den letzten Jahren routinemäßig angewandt. Daten bzgl. des Benefits von CGM gegenüber der kapillären Glukosemessung im Hinblick auf Outcome bzw. auf etwaige Nebenwirkungen sind allerdings noch unzureichend und beziehen sich auf einzelne „case reviews“ [8].

Der Stellenwert von CGM im Rahmen des Screenings bzw. der Diagnostik ist derzeit auch noch unklar [1, 8].

Mittels CGM können (teilweise auch persistierende) Glukoseabnormalitäten schon bei sehr jungen Kindern (< 10 Jahren) mit CF nachgewiesen werden, ähnlich zum oGTT wurde aber auch beim CGM über eine hohe Test-zu-Test-Variabilität berichtet [9].

Weiters korrelieren abnorme CGM-Glukoseprofile mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion, Gewichtsverlust sowie einer erhöhten Rate an Pseudomonas-aeruginosa-Kolonisation [8].

Parameter wie Time spent > 140 mg/dl, Time spent > 200 mg/dl, Anzahl an niedrigen Glukosewerten, peak-C GM-Glukose bzw. Glukosevariabilität zeigten einen Zusammenhang mit klinischer Verschlechterung bei CF [8].

Zum jetzigen Zeitpunkt fehlen allerdings noch klare Kriterien zur Beurteilung des CGMs bei CFRD. Während eine Konsensusgruppe im Jahr 2019 klare Ziele für Time in range^{70–180 mg/dl} bzw. Time below range^{<70 mg/dl} für T1D und

T2D definiert hat, fehlen solche Kriterien noch für CGM bei Personen mit CF. Manche Autoren schlagen das Anstreben von stringenterer Kontrolle mit Time in range^{70–140 mg/dl} ähnlich dem Gestationsdiabetes vor [8].

Für den aktuellen Zeitpunkt kann zusammengefasst werden, dass vorerst weiterhin in folgenden Fällen anhand der klassischen Kriterien die Diagnose eines CFRD gestellt wird:

- Nüchtern-Blutglukose ≥ 126 mg/dl
- 2-Stunden-Blutglukose im oGTT ≥ 200 mg/dl
- HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) – Achtung: ein HbA1c $< 6,5\%$ ist kein Ausschluss für CFRD
- Zufallsblutzucker ≥ 200 mg/dl, wenn Symptome vorliegen

Management laut ISPAD-Guidelines

Patienten mit CFRD sollten durch ein multidisziplinäres Team mit Expertise bezüglich CF und des Diabetes betreut werden [1]. Ambulante Vorstellungen sollten vierteljährlich erfolgen. Von besonderer Bedeutung sind Diabetesschulungen inkl. Ernährungsschulung, die bei Diagnosestellung, aber auch regelmäßig im Verlauf erfolgen sollten [1]. Die Therapie der Wahl ist eine Insulintherapie, da die orale antidiabetische Therapie der Insulintherapie sowohl im Hinblick auf die Stoffwechsellkontrolle als auch auf den Ernährungsstatus unterlegen ist [1].

Der Insulinbedarf bei Patienten mit CFRD ist bei normalem Gesundheitsstatus im infektfreien Intervall generell eher niedrig (mittlere Insulindosis $< 0,5\text{--}0,8$ IE/kg Körpergewicht/Tag). Patienten mit Fastenhyperglykämie werden mit einer intensivierten Insulintherapie entweder mit Insulinpumpe, mit kurzwirksamen Insulin oder Basis/Bolus-Therapie mittels Pen mit einer Kombination aus langwirksamen und kurzwirksamen Insulinen behandelt [1]. Bei Patienten ohne Fastenhyperglykämie kann ein kurzwirksames Insulin als Bolus vor den Mahlzeiten verabreicht werden [1]. Bei Patienten, die viele kleine Mahlzeiten über den Tag verteilt essen, kann in Einzelfällen auch eine ausschließliche

Therapie mit Langzeitinsulin erwogen werden [1].

Der Stellenwert von neueren Therapien wie GLP-1-Analoga, SGLT-2-Hemmern etc. ist zum jetzigen Zeitraum noch unklar und muss in weiteren Studien untersucht werden.

Komplikationen

Patienten mit einer Insulintherapie sollten initial ausführlich über die Symptome, Behandlung und Prävention einer Hypoglykämie geschult werden [1].

Die Messung des Blutdrucks sollte vierteljährlich erfolgen, ein Lipidprofil sollte jährlich bei Patienten mit CFRD und exokriner Pankreasinsuffizienz bzw. Adipositas, positiver Familienanamnese für Koronargefäßerkrankung oder einer Transplantation bestimmt werden [1]. Ab dem 5. Jahr nach Diagnosestellung sollte einmal jährlich ein Screening auf mikrovaskuläre Komplikationen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) durchgeführt werden [1].

Konklusion

Der CFRD ist eine häufige, mit dem Alter zunehmende Komplikation der Zystischen Fibrose. Die frühe Diagnosestellung des CFRD ist wichtig, da die Einleitung einer Therapie einen positiven Einfluss auf den Ernährungsstatus und die respiratorische Situation hat.

Im Moment ist der oGTT noch der Goldstandard beim Screening nach CFRD. Neuere Methoden wie CGM werden in laufenden Studien evaluiert und werden in Zukunft wahrscheinlich an Stellenwert gewinnen.

Ein unerkannter CFRD geht mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher, weswegen eine frühzeitige Diagnosestellung sowie Therapieeinleitung essentiell ist.

Korrespondenzadresse

Dr. Maria J. Fritsch

Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 34/2, 8036 Graz, Österreich
maria.fritsch@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.J. Fritsch und E. Fröhlich-Reiterer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Moran A et al (2018) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 19(Suppl 27):64–74
2. Russell GK, Gadhok R, Simmonds NJ (2013) The destructive combination of *Scydiosporium apiospermum* lung disease and exuberant inflammation in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 14(Suppl 1):22–25
3. Moran A et al (2010) Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care* 33(12):2677–2683
4. Olesen HV et al (2020) Cystic fibrosis related diabetes in Europe: prevalence, risk factors and outcome. *J Cyst Fibros* 19(2):321–327

5. Granados A et al (2019) Cystic fibrosis related diabetes: pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros* 18(Suppl 2):S3–S9
6. Moran A et al (2010) Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 33(12):2697–2708
7. Darukhanavala A et al (2021) Use of hemoglobin A1c to identify dysglycemia in cystic fibrosis. *PLoS ONE* 16(4):e250036
8. Chan CL et al (2019) Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis—A practical guide. *J Cyst Fibros* 18(Suppl 2):S25–S31
9. Prentice BJ et al (2020) Glucose abnormalities detected by continuous glucose monitoring are common in young children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 19(5):700–703

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Diabetes Typ 1: Abschied vom Kinderdiabetologen bedeutet häufig Abbruch der ärztlichen Betreuung

Typ-1-Diabetes ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. In Deutschland sind rund 32.500 Menschen unter 18 Jahren betroffen. Insbesondere bei kleinen Kindern hat sich die Zahl der Erkrankungsfälle in den letzten Jahren verdoppelt. Jedes Jahr erkranken hierzulande mittlerweile mehr als 3.000 Minderjährige an einem Typ-1-Diabetes.

Moderne Technologien wie Insulinpumpen und Glukosesensoren sind in der Kinderdiabetologie viel weiter verbreitet als in der Erwachsenenmedizin

„Im Prinzip erhalten Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes die gleiche Therapie wie Erwachsene – nämlich eine Stoffwechselstabilisierung mittels Insulin, die auf Ernährung und körperliche Aktivität abgestimmt ist“, sagt Professor Dr. med. Andreas Neu, Präsident der DDG. Jedoch seien neue Technologien wie Insulinpumpen und Glukosesensoren in der Kinderdiabetologie viel weiter verbreitet als in der Erwachsenenmedizin, berichtet der Kinderdiabetologe. Er ist kommissarischer Ärztlicher Direktor der Abteilung für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie an der Kinderklinik des Universitätsklinikums Tübingen. Mehr als 90 Prozent der Kinder unter sechs Jahren nutzen die modernen Diabetestechnologien, die auch bei älteren Kindern und Jugendlichen weit verbreitet sind, zur täglichen Stoffwechselkontrolle. Im Gegensatz dazu beträgt der Anteil der betroffenen Erwachsenen über 20 Jahre mit einer Insulinpumpentherapie unverändert 20 bis 30 Prozent.

Qualifizierte Behandlungseinrichtungen für die Betreuung moderner AID-Technologien fehlen in der Breite

Moderne AID-Systeme regulieren die Glukosemessung und Insulinabgabe teilautomatisch. Dabei ahmen sie die natürliche Funktion der Bauchspeicheldrüse nach. Das ermöglicht, täglich länger im Glukosezielbereich zu sein und das Risiko für Stoffwechselschwankungen zu verringern – insbesondere nachts. Studien zeigen demnach auch einen klaren Vorteil einer Langzeittherapie per AID-Systeme.

men. Alle AID-Systeme setzen jedoch voraus, dass die Nutzenden umfassend geschult sind und in ungewöhnlichen oder kritischen Situationen richtig reagieren können. Momentan gibt es noch zu wenig qualifizierte Behandlungseinrichtungen für die Betreuung moderner AID-Technologien: „Für die jungen Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes im Transitionsprozess ist es deshalb schwierig, eine Behandlungseinrichtung in der Nähe zu finden, die mit dem Auslesen von ambulanten Glukoseprofilen und der Anpassung von AID-Systemen vertraut ist“, so Neu.

Mehr Eigenverantwortung bei den neuen Technologien erfordert geschulte Ansprechpartner

Transition ist die geplante Überführung von den kinderzentrierten in die erwachsenorientierten Versorgungssysteme. Die jungen Patientinnen und Patienten müssen Verantwortung für die Behandlung ihrer Erkrankung übernehmen und sich die dafür notwendigen Kenntnisse und Fertigkeiten aneignen. „Dieser sensible Prozess ist sehr störanfällig“, weiß Neu. „Hier verlieren wir immer noch zu viele Betroffene: Oft kommen sie erst wieder in eine diabetologische Behandlungseinrichtung, wenn sich diabetesbezogene Folgen eingestellt haben, die vermeidbar gewesen wären.“ Umso wichtiger sei es, dass der Übergang gezielt und individuell vorbereitet werde – und dass entsprechend qualifizierte Erwachsenenrichtungen niederschwellig erreichbar sind.

Professor Dr. med. Baptist Gallwitz, Mediensprecher der DDG, fasst zusammen: „Eine erfolgreiche Transition und ein langes, möglichst gesundes Leben sind unsere Behandlungsziele. Die aktuelle Versorgung ist in der Summe zwar gut, in der Fläche und im Detail jedoch sehr ungleich verteilt. Angesichts des derzeit rasch zunehmenden Einsatzes hochspezialisierter Diabetestechnologien fordern wir die weitere Verbesserung der Transition in die Erwachsenen-diabetologie.“

Quelle: www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de